

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

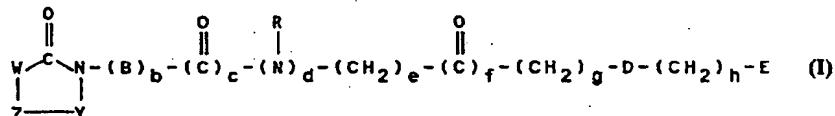


B1

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 233/76, A61K 31/415, C07D 401/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/14008 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Mai 1995 (26.05.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03491			(74) Anwalt: MULEY, Ralf; Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Oktober 1994 (24.10.94)			(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, PL, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) Prioritätsdaten: P 43 38 944.9 15. November 1993 (15.11.93) DE P 44 27 979.5 8. August 1994 (08.08.94) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLEP, Gerhard [DE/DE]; Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE), KLINGLER, Otmar [DE/DE]; Ernst-Reuter-Strasse 1, D-63110 Rodgau (DE); JABLONKA, Bernd [DE/DE]; Dachbergstrasse 19a, D-65812 Bad Soden (DE). JUST, Melitta [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 80, D-63225 Langen (DE). BREIPOHL, Gerhard [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 95, D-60529 Frankfurt am Main (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Strasse 21, D-65830 Kriftel (DE). KÖNIG, Wolfgang [DE/DE]; Steinernkreuz 2, D-94375 Stallwang (DE). STILZ, Hans-Ulrich [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 88, D-60529 Frankfurt am Main (DE).			

(54) Title: SUBSTITUTED 5-RING HETEROCYCLES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 5-RING-HETEROCYCLEN, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract

The present invention pertains to 5-ring heterocycles of general formula (I), wherein W, Y, Z, B, D, E and R as well as b, c, d, e, f, g and h are as indicated in the description; to methods for preparing them, and to their use as inhibitors of platelet aggregation, metastasizing of carcinomatous cells and the attachment of osteoclasts to the bone surface.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), worin W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

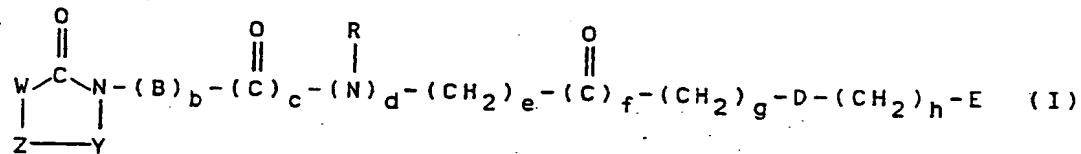
-1-

1 **Substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und
ihre Verwendung**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

10 In der EP-A-449 079, der EP-A-530 505, der EP-A-566 919 und der WO-A-93/18057 sind Hydantoinderivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Die EP-A 512 831 erwähnt Pyrrolidon-Derivate, die die Fibrinogenbindung an Blutplättchen und dadurch die Aggregation der Plättchen verhindern. Weitere Untersuchungen 15 zeigten, daß auch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



25 worin

- W für $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13}\text{)}$ oder $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$ steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- Z für $\text{N}(\text{R}^0)$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alky-

1 len, (C_3 - C_7)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen-
 (C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-Alkylen-phenyl, Phenylen-
 (C_2 - C_6)-alkenyl oder einen zweiseitigen Rest eines 5-
 oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten
 5 Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und
 ein- oder zweifach durch (C_1 - C_6)-Alkyl oder doppelt
 gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein
 kann, bedeutet;

10 B einen zweiseitigen Rest aus der Reihe (C_1 - C_6)-Alky-
 len, (C_2 - C_6)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen- $(C_1$ - C_3)-
 alkyl, (C_1 - C_3)-Alkylen-phenyl bedeutet;

15 D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

15 E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder
 $R^{10}CO$ bedeutet;

15 R und R^0 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_8)-
 Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substi-
 tuiertes (C_6 - C_{14})-Aryl oder im Arylrest gegebenen-
 falls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl- $(C_1$ - C_8)-alkyl
 bedeuten;

20 R¹ für $X-NH-C(=NH)-(CH_2)_p$ oder $X^1-NH-(CH_2)_p$ steht,
 wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;

20 X Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyl,
 (C_1 - C_6)-Alkoxykarbonyl, (C_1 - C_{18})-Alkylcarbonyloxy-
 (C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 25 (C_6 - C_{14})-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C_6 - C_{14})-Aryloxycarbonyl, (C_6 - C_{14})-Aryl- $(C_1$ - C_6)-alk-
 oxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein
 kann, $(R^8O)_2P(O)$, Cyano, Hydroxy, (C_1 - C_6)-Alkoxy,
 (C_6 - C_{14})-Aryl- $(C_1$ - C_6)-alkoxy, das im Arylrest auch
 30 substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

30 X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder $R'-NH-C(=N-R'')$
 bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die
 Bedeutungen von X haben;

35 R² Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substi-
 tuiertes (C_6 - C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
 stituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl- $(C_1$ - C_8)-alkyl oder (C_3 - C_8)-

- 3 -

1 Cycloalkyl bedeutet;

5 R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₂-C₈)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₈)-Alkinylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R¹⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

10 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴' substituiert sein kann;

15 R⁴' Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylamino-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

20 R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bipyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

35

-4-

1 R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

5 R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy carbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxy carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

10 R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

15 R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl,

20

25

30

35

-5-

1 (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

5 R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
 alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino
 oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

10 R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls
 substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-
 S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

15 R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl,
 (C₂-C₈)-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-
 (C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert
 sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-
 Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-
 amino bedeutet;

20 R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenen-
 falls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder
 (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

25 R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gege-
 benenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder
 verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycar-
 bonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-
 aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl,
 Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl,
 (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-
 C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-
 (C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
 alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert
 sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-
 C₁₈)-Alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-
 (C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-
 (C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und

-6-

1 R⁵ substituiert sein kann;

1 R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;

1 R¹⁶ für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder
5 tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teil-
 weise ungesättigt ist und der auch ein bis vier
 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann
 und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder
 verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-
10 Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

10 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen
 können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

10 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0
 bis 6 stehen können;

15 wobei aber, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder
 R¹-A-CH=C steht, D für N(R³) steht und c, d und f für 0
 stehen, dann nicht R³ für COOR^a oder CONHR^b stehen kann,
 wobei R^a für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-
 Rest substituiert ist, und R^b für Methyl steht, das durch
20 einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substi-
 tuiert ist;

20 und wobei, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C
 steht, D für C(R²)(R³) steht, R² für Wasserstoff oder
 Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht R³
25 für Wasserstoff, COOR⁴, CONHR⁴ oder CON(CH₃)R⁴ oder, wenn
 auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für
 CONHRC steht kann, wobei R⁴ für Wasserstoff, unsubsti-
 tuiertes (C₁-C₂₈)-Alkyl oder (C₁-C₂₈)-Alkyl, das aus-
 schließlich durch gleiche oder verschiedene Reste R^{4'}
30 einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und R^c für
 Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine
 Aminocarbonylaminosulfonylgruppe substituiert ist;
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

35 Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobu-

-7-

1 tyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

10 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxycarbonyl- oder Aralkylresten. Entsprechendes gilt für Alkylenreste. Beispiele für geeignete C₁-C₂₈-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl. Beispiele für Alkylenreste sind Methylen, Ethylen, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexamethylen.

25 Auch Alkenyl- und Alkenylenreste sowie Alkinylreste können geradkettig und verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen oder Propenyl, für Alkinylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

30 Die für R¹⁶ stehenden 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen und tricyclischen Reste werden formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen erhalten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen können als Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es kann sich also um Bicycloalkane und Tricycloalkane handeln, sie können aber auch ein bis vier gleiche oder ver-

1 schiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauer-
stoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-,
Oxa- und Thiabicyclo- und -tricycloalkane handeln. Sind
5 Heteroatome enthalten, so sind bevorzugt ein oder zwei
Heteroatome, insbesondere Stickstoff- oder Sauerstoff-
atome, enthalten. Die Heteroatome können beliebige Posi-
tionen im bi- bzw. tricyclischen Gerüst einnehmen, sie
können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoff-
10 atomen auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bi-
und Tricycloalkane als auch ihre Hetero-Analoga können
vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppel-
bindungen enthalten; bevorzugt enthalten sie eine oder
zwei Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig
gesättigt. Sowohl die Bi- und Tricycloalkane als auch die
15 Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als auch die
ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder
in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder
mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche
oder verschiedene (C₁-C₄)-Alkylgruppen, z. B. Methyl- oder
20 Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert
sein. Die freie Bindung des bi- oder tricyclischen Restes
kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls be-
finden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder
ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung
25 kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Posi-
tion befinden, beispielsweise in einer exo- oder einer
endo-Position.

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von
30 denen sich ein für R¹⁶ stehender bicyclischer Rest
ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]-
heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]-
octan, Beispiele für Heteroatome enthaltende, ungesättig-
te oder substituierte Systeme sind das 7-Azabicyclo-
35 [2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher

(= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

1

Beispiele für Systeme, von denen sich ein für R¹⁶ stehender tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan), das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0^{4,9}]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0^{2,9}]undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0^{3,11}]tridecan.

10 Bevorzugt leiten sich für R¹⁶ stehende bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind weiterhin auch bicyclische und tricyclische Reste mit 6 bis 18
 15 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.

Im einzelnen besonders bevorzugte bi- und tricyclische Reste sind der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, der 1-Adamantylrest, der 2-Adamantylrest und der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugte Reste sind der 1- und der 2-Adamantylrest.

25

(C₆-C₁₄)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können ein- oder
 30 mehrfach, bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluor-methyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyan, Hydroxycarbonyl,
 35 Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy,

-10-

1 Benzyloxy, $(R^8O)_2P(O)$, $(R^8O)_2P(O)-O-$, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C_1-C_4) -Alkoxybenzyl. Beispiele für Pyridyl sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

10 In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Bevorzugt sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3- und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungsstelle, angeordnet. Entsprechendes gilt für Phenylresten.

20 Phenyl-(C_1-C_6)-Alkyl ist insbesondere Phenylmethyl und Phenylmethoxy. Phenyl-(C_2-C_6)-alkenyl ist insbesondere Phenylmethenyl und Phenylpropenyl.

25 Mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinaly, Isochinolyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnolinyl oder ein benzanellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivat dieser Reste.

35 Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch (C_1-C_7) -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phe-

-11-

1 nyl-(C₁-C₄)-alkyl, z. B. Benzyl, und/oder an einem oder
mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen,
Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-
alkoxy, z. B. Benzyloxy, oder Oxo substituiert und aroma-
5 tisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein.
Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl,
10 Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl,
2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl,
z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-
yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid,
15 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-
Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-,
5-Methyl-, 5-Methoxy, 5-Benzylxy, 5-Chlor oder 4,5-Dime-
thyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-
20 Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-,
3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-
dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxaliny, 2-Benzofuranyl,
2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teil-
25 hydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische
Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl,
z.B. 2-, 3- oder 4-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl,
Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzo-
dioxolanyl.

25 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbeson-
dere für Fluor oder Chlor.

30 Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls
chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind
α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl.
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1
und 2, Stuttgart, 1974):

-12-

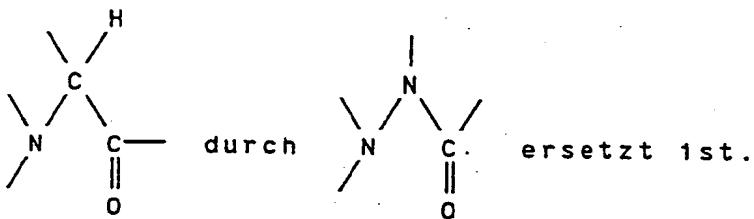
1 Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd,
 Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama,
 Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai,
 Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap,
 Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv,
 5 hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys,
 hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,
 Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys,
 Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn,
 10 Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya,
 Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr,
 Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg,
 Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-
 2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessig-
 säure.

15

Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein

20

25



Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

30

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-

35

-13-

1 carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochini-
nolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-car-
bonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Aza-
bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]-
5 hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspido[4.4]nonan-3-carbonsäure;
2-Azaspido[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]-
heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo-
[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricy-
clo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta-
10 [b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-
carbonsäure; Octahydroisoindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydro-
cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahy-
droindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure;
15 Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure;
Hydroxypyrrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls
substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

20

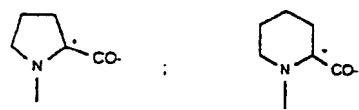
25

30

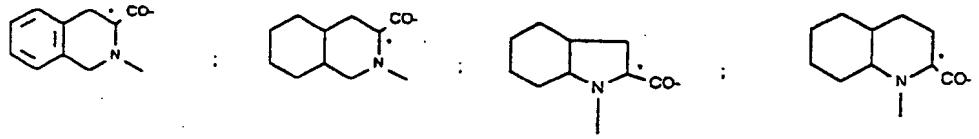
35

- 14 -

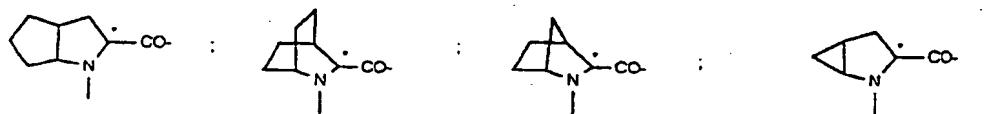
1



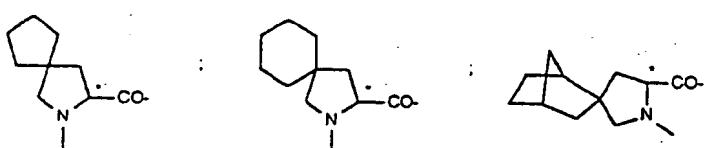
5



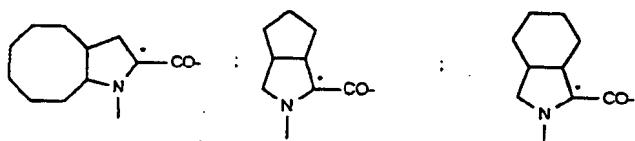
10



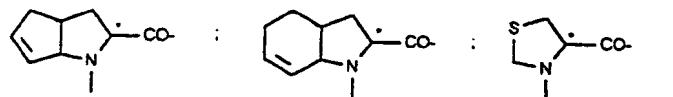
15



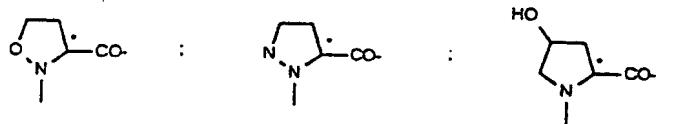
20



25



30



35

-15-

1 Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

10 Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methyl-ester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert.-Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid.

15 20 Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, TcboC, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, tert.-Butyl, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

25 30 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

35 Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der

1 allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

5

Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische Gruppen, z. B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoësäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

10

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können optisch aktive Kohlenstoffatome, die unabhängig voneinander R- oder S-Konfiguration haben können, enthalten und somit in Form reiner Enantiomerer oder reiner Diastereomerer oder in Form von Enantiomeren-gemischen oder Diastereomerengemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere und Enantiomerengemische als auch Diastereomere und Diastereomerengemische sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

Wenn W für $R^1\text{-}A\text{-}C(R^{13})$ steht, steht A bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylmethylen oder Phenylmethenyl, wenn W für $R^1\text{-}A\text{-}CH=C$ steht, steht A bevorzugt für Phenylen.

35

-17-

1 Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe, Z bevorzugt für $N(R^0)$.
 B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen oder Phenyle.

5 D steht bevorzugt für $C(R^2)(R^3)$ oder $N(R^3)$.
 E steht bevorzugt für $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$.
 R und R^0 stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl oder Benzyl.

10 R¹ steht bevorzugt für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂.
 X und X¹ stehen bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1-C_8)-Alkyl carbonyl-oxy-(C_1-C_6)-alkoxy carbonyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxy carbonyl, X¹ zudem für R¹-NH-C(=NR''), wobei R' und X'' unabhängig voneinander die bevorzugten Bedeutungen von X haben.

15 R² steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_8)-Alkyl.
 R³ steht bevorzugt für (C_1-C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyll, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵ oder CONHR¹⁵,

20 R¹³ steht bevorzugt für Wasserstoff und insbesondere für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Benzyl, wobei ein ganz besonders bevorzugter Alkylrest, für den R¹³ steht, der Methylrest ist.

25 R¹⁵ steht bevorzugt für R¹⁶-(C_1-C_3)-alkyl oder für R¹⁶, besonders bevorzugt für R¹⁶-(C_1)-alkyl oder R¹⁶. Darüber hinaus bevorzugt steht R¹⁵ dann, wenn R³ für COOR¹⁵

30 steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest oder den 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, und steht R¹⁵ dann, wenn R³ für CONHR¹⁵ steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest, den 3-Noradamantylrest, und insbesondere den 1-Adamantylrest, den 2-Adamantyl-

35

1 rest, den 1-Adamantylmethylrest oder den 2-Adamantylmethylrest.

5 R¹⁶ steht bevorzugt für einen 7- bis 12- gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis 10 vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

15 b, c und d stehen bevorzugt unabhängig voneinander für 1, e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3.

15 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin

20 W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenyl, Phenylmethyl steht;

25 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenyl steht;

30 E R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

25 R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten;

35 R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht; X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl steht;

30 R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-alkyl steht;

35 R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵ und CONHR¹⁵

steht; und

1 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen.

5 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin R³ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder für CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest einer α -Aminosäure, deren ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder deren (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester steht. Der für -NHR¹⁴ stehende Rest einer α -Aminosäure wird dabei formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Aminosäure erhalten. Darunter ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R³ für CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester steht.

10 20 Darüber hinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin gleichzeitig W für R¹-A-C(R¹³) steht; Y für eine Carbonylgruppe steht; Z für N(R⁰) steht;

15 25 A für einen 1,4-Phenylenrest steht; B für einen Methylenrest steht; D für C(R²)(R³) steht; E für R¹⁰CO steht; R und R⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, stehen; R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht; R² für Wasserstoff steht; R³ für den Rest CONHR¹⁴ steht;

30 35 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-

1 Alkoxy, steht;
 1 R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 5 R¹⁴ für Methyl steht, das durch Phenyl und Hydroxycarbonyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch Phenyl und (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, substituiert ist;
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

10 10 Steht -NHR¹⁴ für einen (C₁-C₈)-Alkylester einer α -Aminosäure bzw. enthält R¹⁴ einen Alkoxycarbonylrest, so ist der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert.-Butylester bevorzugt, steht -NHR¹⁴ für einen (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester einer α -Aminosäure, so ist der Benzylester bevorzugt.

15 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin solche, worin
 20 W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiseitigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenyl, Phenylmethyl steht;
 25 B für einen zweiseitigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenyl steht;
 E R¹⁰CO bedeutet;
 R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten;
 30 R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht; X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl steht;
 R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;
 35 R³ für CONHR¹⁵ steht;
 R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₆)-Alkyl oder R¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für

-21-

1 einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder
tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise
ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder
verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauer-
stoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch
5 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituen-
ten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein
kann, und insbesondere R¹⁵ für einen Adamantylrest oder
einen Adamantylmethylrest steht;
und e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen
10 von 0 bis 3 stehen und b, c, und d für 1 stehen.

Unter diesen besonders bevorzugten, einen für R¹⁶ stehenden
15 bicyclischen oder tricyclischen Rest enthaltenden
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ganz besonders
bevorzugt solche, worin gleichzeitig
W für R¹-A-C(R¹³) steht;
Y für eine Carbonylgruppe steht;
Z für N(R⁰) steht;
A für einen 1,4-Phenylenrest steht;
20 B für einen Methylenrest steht;
D für C(R²)(R³) steht;
E für R¹⁰CO steht;
R und R⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
25 (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder
Ethyl, stehen;
R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;
R² für Wasserstoff steht;
R³ für den Rest CONHR¹⁵ steht;
30 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-
Alkoxy, steht;
R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl,
insbesondere Methyl, steht;
R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethyl-
rest steht;
35 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

1 Sodann sind besonders bevorzugte Verbindungen der allge-
meinen Formel I auch solche, worin gleichzeitig
W für R^1 -A-C(R^{13}) steht;

5 Y für eine Carbonylgruppe steht;
Z für $N(R^0)$ steht;

10 A für einen 1,4-Phenylenrest steht;
B für einen Methylenrest steht;
D für $C(R^2)(R^3)$ steht;
E für $R^{10}CO$ steht;
R und R^0 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
(C_1 - C_4)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder
Ethyl, stehen;

15 R^1 für $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ oder H_2N-CH_2 steht;
 R^2 für Wasserstoff steht;
 R^3 für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthyl-
rest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder ver-
schiedene Reste aus der Reihe (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alk-
oxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylen-
dioxy, Hydroxycarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy carbonyl, Amino-
carbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy substi-
20 tuierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest,
einen (C_1 - C_4)-Alkylrest, einen (C_2 - C_4)-Alkenylrest, einen
(C_2 - C_4)-Alkinylrest oder einen (C_5 - C_6)-Cycloalkylrest
steht, und insbesondere R^3 für einen Phenylrest steht;
 R^{10} für Hydroxy oder (C_1 - C_8)-Alkoxy, insbesondere
25 (C_1 - C_4)-Alkoxy, steht, und bevorzugt R^{10} für einen Rest
aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Iso-
propoxy steht;
 R^{13} für (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder Benzyl,
insbesondere Methyl, steht;

30 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

Unter diesen besonders bevorzugten Verbindungen der all-
gemeinen Formel I sind ganz besonders bevorzugt diejeni-
35 gen, worin gleichzeitig

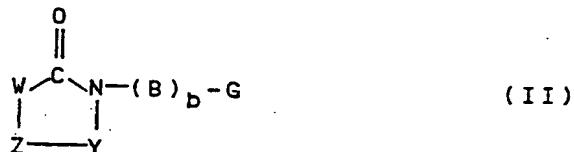
-23-

1 W für R^1 -A-C(CH₃) steht;
 1 Y für eine Carbonylgruppe steht;
 Z für NH steht;
 A für einen 1,4-Phenylenrest steht;
 5 R^1 für einen Amino-imino-methyl-Rest steht;
 B für einen Methylenrest steht;
 D für CH(Phenyl) steht;
 E für Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl
 oder Isopropoxycarbonyl steht;
 R für Wasserstoff steht;
 10 b, c, d und h für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen.

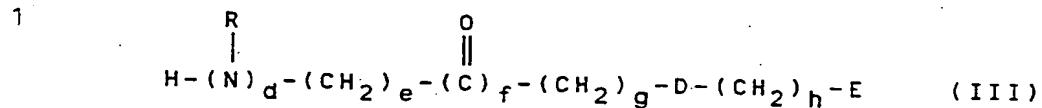
Darüber hinaus bevorzugt sind von diesen ganz besonders bevorzugten Verbindungen diejenigen, die an dem Chiralitätszentrum in der 4-Position des Imidazolidin-Ringes und dem für D stehenden chiralen Kohlenstoffatom jeweils eine einheitliche Konfiguration aufweisen, insbesondere an dem für D stehenden Kohlenstoffatomen die S-Konfiguration.

20 Auch bei allen bevorzugten Ausführungsformen umfaßt die vorliegende Erfindung natürlich, wie oben schon gesagt, die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen.

25 Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



5 wobei W, Y, Z, B, D, E sowie b, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy carbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

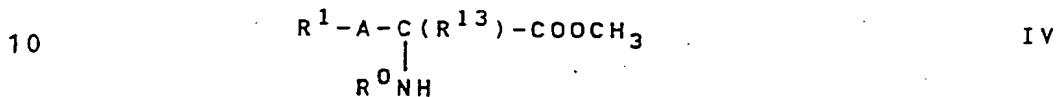
10 Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit denen der allgemeinen Formel III verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindungen der Formel III, die bevorzugt als $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl-, Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2 -Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen der

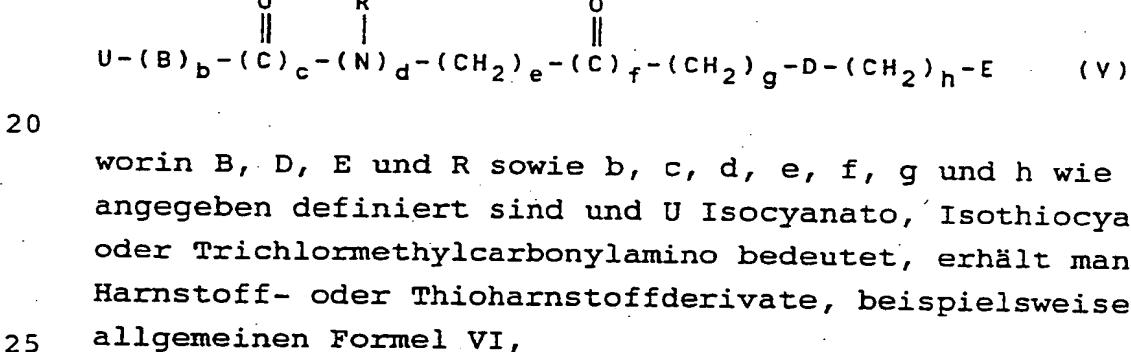
- 25 -

1 5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substi-
 tuierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für
 R¹-A-C(R¹³) steht, können auch wie folgt erhalten werden:

5 Durch Reaktion von α -Aminosäuren oder N-substituierten
 α -Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, z.B. der
 Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl- oder Benzylester, bei-
 spielsweise einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,

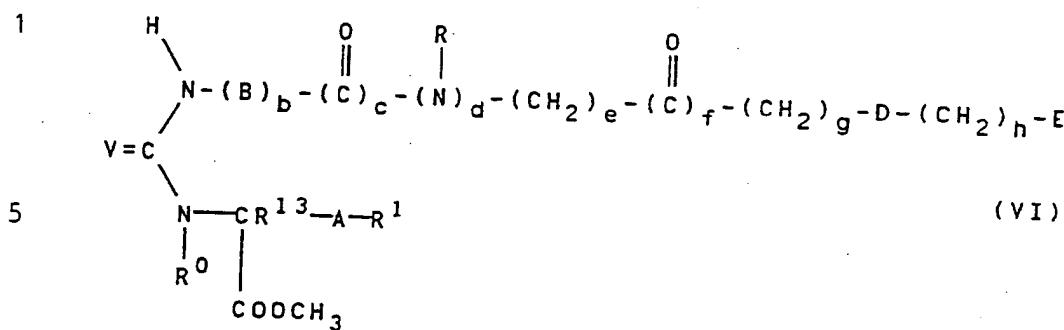


15 worin R⁰, R¹, R¹³ und A wie oben angegeben definiert
 sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispiels-
 weise der allgemeinen Formel V,

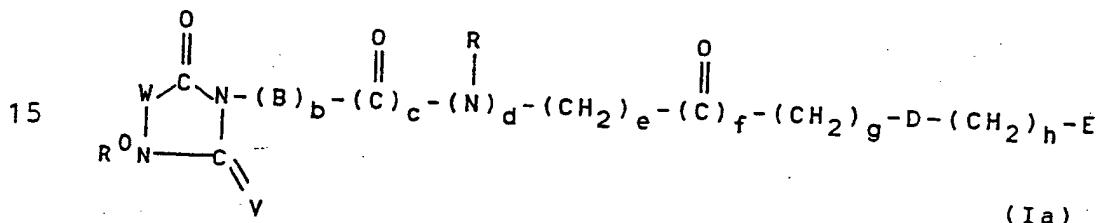


30

35



10 für die die oben angegebenen Definitonen gelten und in
der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, die durch
Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen
zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



20 cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für R^1 -A-C(R^{13}) steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten.

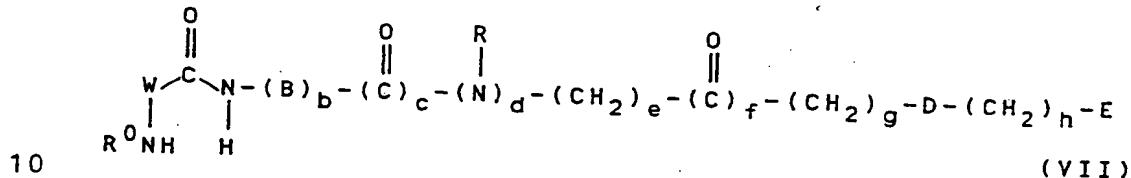
Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, wie NO_2 oder Mtr, blockiert werden. Ebenso können Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter Form (Beispielsweise als Boc-oder Z-Derivat) oder noch als NO_2 - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Amidinogruppe umgewandelt werden kann.

30

35

-27-

1 Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für R^1 -A-C(R^{13}) steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, ist die
 5 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



15 in der W für R^1 -A-C(R^{13}) steht und für die ansonsten die oben gegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575(1952), 217 - 231, und C. Tropp, Chem. Ber. 61(1928), 1431 - 1439).

20 Für die Guanylierung und Nitroguanylierung der Aminofunktion können folgende Reagentien verwendet werden:

20

1. O-Methylisoharnstoff
(S. Weiss und H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974) 617 - 618),
2. S-Methylisothioharnstoff
25 R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771 - 776),
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff
30 (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 1157),
4. Formamidinsulfonsäure
(K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),

5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat
1 (F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 4053 - 4054),
6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharn-
stoff
5 (R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987) 1700 - 1703),
7. N-Alkoxy carbonyl-, N,N'-Dialkoxy carbonyl-, N-Alkylcar-
bonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharn-
stoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers,
10 A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas,
Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531 - 542).

Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Methanol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse, z.B. durch Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen wie z.B. Isopropanol, Ethanol oder Methanol, hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974) 12-15). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die Anlagerung von H_2S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis

-29-

1 mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder
eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch ein-
wandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zube-
reitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.%
5 der therapeutisch wirksamen Verbindung.

10 Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Ta-
blettes, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und
Weichgelatinekapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder
Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden.

15 10 Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form
von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von In-
jektions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods,
perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder
nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.

15 20 Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in
an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte an-
organische oder organische Trägerstoffe verwendet werden.
Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und
Hartgelatinekapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke
oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze
etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und
Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und
flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als
25 25 Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen
eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glu-
kose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung
von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Gly-
cerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für
30 30 Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich Mischpoly-
merisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

35 Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und

-30-

1 Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

15 Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und Lanato-Glykoside; Coronardilatatoren, wie Carbochromen, 20 Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil; β -Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbutolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen beispielweise auch mit nootrop wirksamen Substanzen, wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlindol, Sulpirid etc. kombinieren.

30 Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variiieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mg/kg, Körpergewicht zur Erzielung

- 31 -

1 wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Appli-
kation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01
15 bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg, Körper-
gewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Appli-
kation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4,
5 Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls
kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich
werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder
nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate ent-
halten normalerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis
10 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines
seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze pro Dosis.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I haben die Fähigkeit, die Zell-Zell-Adhäsion zu
hemmen, die auf der Interaktion von Arg-Gly-Asp-enthal-
tenden Proteinen, wie Fibronectin, Fibrinogen oder des
von Willebrand-Faktors, mit den sogenannten Integrinen
beruhen. Integrine sind Transmembran-Glykoproteine,
Rezeptoren für Arg-Gly-Asp-enthaltende Proteine
20 (E. Ruoslahti und M. D. Pierschbacher, Science 238 (1987)
491 - 497; D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise und
L. A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831 -843). Außerdem
hemmen sie die Bindung weiterer adhäsiver Proteine wie
Vitronectin, Kollagen und Laminin an die entsprechenden
25 Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metasta-
sierung von Karzinomzellen sowie die Osteoclastenbindung
an die Knochenoberflächen.

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I finden akut
Anwendung bei Thrombosegefahr und chronisch bei der
Prävention der Arteriosklerose und Thrombose, z. B. bei

1 der Therapie und Prophylaxe arterieller Gefäßerkrankun-
gen, wie bei akutem Myokardinfarkt, Sekundärprävention
des Myokardinfarkts, Reokklusionsprophylaxe nach Lyse und
Dilatation (PTCA), instabiler Angina pectoris, transito-
rischen ischämischen Attacken, Schlaganfall, koronarer
5 Bypass-Operation einschließlich Reokklusionsprophylaxe
bei Bypass, Lungenembolie, peripherer arterieller Ver-
schlußkrankheit, dissezierendem Aneurysma; bei der Thera-
pie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen,
10 wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskulärer
Gerinnung, postoperativem und post-partum Trauma, chirur-
gischem oder infektiösem Schock, Septicämie oder bei Er-
krankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thromboti-
15 scher thrombozytopenischer Purpura, Preeklampsie, prämen-
struellem Syndrom, Dialyse oder extrakorporaler Zirkula-
tion; eine weitere Anwendung ist bei der Krebsbehandlung
gegeben, z.B. während Krebsoperationen und auch prophylaktisch
20 bei Krebs. Ferner kann Osteoporose durch Hemmung
der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhin-
dert werden.

25 Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hem-
mende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der
Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen (verwendet wer-
den gelfiltrierte Blutplättchen aus humanem Spenderblut,
25 die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden), sowie auf
ihre in vivo-Wirkung zur Hemmung der Thrombozytenaggrega-
tion und Thrombosehemmung.

Testmethode 1

30 Als funktioneller Test wird die Hemmung der Aggregation
gelfiltrierter Human-Thrombozyten nach ADP- oder Throm-
bin-Stimulierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen
gemessen. Angegeben ist der IC₅₀-Wert der Hemmung
[Literatur: Marguerie, G. A. et al., J. Biol. Chem. 254,

-33-

1 5357-5363 (1979); Marguerie, G. A. et al., J. Biol. Chem.
 1 255, 154-161 (1980)].

5 Hierzu wurden Human-Thrombozyten aus plättchenreichem
 10 Plasma (PRP) durch Gelfiltration an Sepharose 2 B iso-
 liert. Die erhaltene Suspension von gelfiltrierten Plätt-
 chen (GFP), die $3 \cdot 10^8$ Plättchen/ml enthielt, wurde in
 Gegenwart von 1 mg/ml Fibrinogen entweder mit 10 μ M ADP
 oder mit 0.1 U/ml Thrombin aktiviert und bei 37 °C bei
 1 000 Umdrehungen pro Minute in einem Aggregometer (PAP
 15 4, Biodata, Hatboro, PA, USA) gerührt. Als Maß für die
 Aggregation wird die maximale Zunahme der Lichtdurch-
 lässigkeit gemessen. Die Testsubstanzen wurden bei 37 °C
 2 min vor der Aktivierung mit ADP bzw. Thrombin zu den
 GFP gegeben. Die Hemmung der Aggregation wird als
 20 IC_{50} -Wert angegeben, d. h. als die mittlere Konzentration
 an Testsubstanz, die für eine 50 %ige Hemmung in GFP-Pro-
 ben von 2-4 verschiedenen Spendern benötigt wird
 (halbilogarithmische Dosis-Wirkungs-Beziehung).

25 Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der nach-
 stehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel:	ADP stimuliert	Thrombin stimuliert
	IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)
1	0.04	0.05
6	2.5	0.8
7	0.3	0.3
8	0.15	0.1
30 9	1.0	0.5
10	0.15	0.06
13	0.2	0.2
20	2.0	1.0
21	0.8	0.5

35

-34-

1	Beispiel:	ADP stimuliert	Thrombin stimuliert
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
	22	0.025	0.05
	23	0.03	0.05
5	24	0.055	0.08
	25	0.03	0.05
	26	0.02	0.04
	27	0.025	0.04
	28	0.025	0.04
10	29	0.05	0.04
	30	0.5	0.4
	31	3	0.6
	32	0.2	0.15
	33	0.5	0.2
15	34	2.5	1.5
	35	0.1	0.3
	36	0.2	0.15
	37	0.1	0.2
	38	0.3	0.35
20	39	0.08	0.15
	40	0.4	0.25
	41	0.1	0.15
	42	0.3	0.2
	43	0.5	0.5
25	44	0.4	0.2
	45	0.2	0.2
	46	0.1	0.1
	47	0.1	0.15
	48	2.0	0.8
30	49	0.6	0.2
	50	0.55	0.4
	52	0.5	0.4
	56	0.1	0.06
	57	6	5
35	58	0.02	0.025

-35-

1	Beispiel:	ADP stimuliert	Thrombin stimuliert
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
	59	50	40
5	60	5	4
	67	0.08	0.2
	68	0.05	0.045
	69	0.025	0.045
	70	0.065	0.07

10 Testmethode 2

Geprüft wird die Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) an intakten, gelfiltrierten Human-Thrombozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen. Angegeben ist der K_i-Wert der Bindungshemmung von ¹²⁵I-Fibrinogen nach Stimulierung mit ADP (10μM) [Literatur: Bennett, J. S.; Vilaire, G. J. Clin. Invest. 64, 1393-1401 (1979); Kornecki, E. et al., J. Biol. Chem. 256, 5696-5701 (1981)].

20 Hierzu wurden Human-Thrombozyten aus plättchenreichem Plasma (PRP) durch Gelfiltration an Sepharose 2 B isoliert. Es wurde eine Suspension von gelfiltrierten Plättchen (GFP) erhalten, die $4 \cdot 10^8$ Plättchen/ml enthielt. Die Plättchen wurden in Gegenwart von 40 nmol/l ¹²⁵I-Fibrinogen, 10 μM ADP und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurden aliquote Teile von 100 μl auf 20 %ige Sucrose gegeben und die Plättchen durch 2 minütige Zentrifugation bei 12 000 Umdrehungen pro Minute sedimentiert. Der Überstand wurde sorgfältig und vollständig dekantiert und der verbliebene Bodensatz wurde in einem Gammazähler vermessen. Durch Subtraktion der Bindung in Gegenwart eines Überschusses (10 μM) von unmarkiertem Fibrinogen von der gesamten gebundenen Radioaktivität wurde die spezifische

25

30

35

-36-

Bindung ermittelt. Die Bindung wird in fmol ^{125}I -Fibrinogen/ 10^8 Plättchen angegeben. Die Dissoziationskonstante K_i für die Testsubstanz wurde aus den Verdrängungsexperimenten ^{125}I -Fibrinogen vs. (nicht-markierte) Testsubstanz durch eine Computeranalyse der Bindungsdaten bestimmt (Sigma-Plot).

Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der nachstehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel: K_i (μM), ADP stimuliert

1	0.0132	
56	0.0218	
57	1.97	
15	58	0.0092

Testmethode 3

Geprüft wird die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) am isolierten Rezeptor, der aus humanen Thrombozyten isoliert und in Mikrotiterplatten immobilisiert wurde. Angegeben ist der K_i -Wert der Bindungshemmung von ^{125}I -Fibrinogen [Literatur: Fitzgerald, L.A. et al., Anal.Biochem. 151, 169-177 (1985); Pytela, R. et al., Science 231, 1559-1562 (1986); Charo, I.F. et al., J.Biol.Chem. 266, 1415-1421 (1991); Scarborough, R.M. et al., J.Biol.Chem. 266, 9359-9362 (1991)]. Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der nachstehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

30

-37-

	Beispiel:	K_i (nM), ADP stimuliert
1		0.172
13		0.748
21		1.9
5	22	0.15
25		0.175
27		0.107
26		0.117
28		0.078
10	39	0.948
40		1.99
46		1.23
56		0.486
57		37.3
15	58	0.172

B E I S P I E L E

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert.

20

Beispiel 1:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25

la. (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin

20 g (138 mMol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammonium-carbonat (1.21 Mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mMol) werden in 600 ml einer Mischung aus 50% Ethanol und 50% Wasser gelöst. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 55°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 22,33 g (75%).

BERICHTIGTES BLATT (REGEL 91)
ISA/EP

1 1b. ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

1,068 g Natrium (46,47 mMol) werden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wird mit 10 g (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin (46,47 mMol) versetzt und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gibt 7,75 g (46,68 mMol) Kaliumiodid zu und tropft innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäure-methylester (51,3 mMol) in 5 ml Methanol zu. Es wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und eingeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid/Essigsäureethylester (9:1) chromatographiert.

10 Ausbeute: 8,81 g (66%).

15

1c. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

20 Eine Suspension von 4 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (13,92 mMol) in 60 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenes HCl-Gas wird in die Suspension eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird mit 200 ml Diethyl-ether versetzt und über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

30

1d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

35 3,96 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-

-39-

1 hydrochlorid (10,7 mMol) werden in 40 ml Isopropanol suspendiert und mit 11,9 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit 5 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,27 g (89 %).

10 1e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid
3,27 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid (9,6 mMol) werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

15 Ausbeute: 2,73 g (87 %).

20 1f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-glycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid
Zu einer Lösung von 1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (3,06 mMol), 1,27 g H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (3,06 mMol) und 413 mg HOBT in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 673 mg DCC (3,06 mMol).
25 Man lässt eine Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend lässt man den Ansatz übers Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert.
30 Ausbeute: 920 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

35 1g. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-

-40-

glycin

1 920 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-
glycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid werden in einer
5 Mischung aus 5,4 ml Trifluoressigsäure, 0,6 ml Wasser und
0,6 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei
Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein.
Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit
10 einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden
eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 390 mg

$[\alpha]_D = +1,3^\circ$ (c = 1, in Methanol, 25°C).

15 Beispiel 2:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-
glycin

20 2a. ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester
3 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (10,4 mMol) werden unter Argon in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Im
25 Argon-Gegenstrom werden 275,5 mg einer Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (11,4 mMol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit 721 μ l Methyliodid (11,4 mMol). Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
30 dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird konzentriert. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenechlorid/Essigsäureethylester (9,5:0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt.

-41-

1 Ausbeute: 2,14 g Öl (68 %).

5 2b. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-
ester-hydrochlorid

10 Eine Lösung von 2,56 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-di-
 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester
 (8,5 mMol) in 40 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt.
 Trockenes HCl-Gas wird in die Lösung eingeleitet wobei
 die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im
 15 IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die
 ethanolische Lösung wird auf 20 ml eingeengt und mit 200
 ml Diethylether versetzt. Die Suspension wird eingeengt
 und im Hochvakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 2,27 g (76 %).

20 2c. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-
ester-hydrochlorid

25 2,26 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
 methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-
 ester-hydrochlorid (6,4 mMol) werden in 25 ml Isopropanol
 suspendiert und mit 7,2 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak
 in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5
 Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und
 dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag
 wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

30 Ausbeute: 1,03 g (45 %).

35 2d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid

1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-
 ester-hydrochlorid (3,14 mMol) werden in 20 ml konzen-
 triert Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum

-42-

1 Sieden erhitzt und dann eingeengt.
Ausbeute: 770 mg (81%).

2e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
5 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 340 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-
methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
10 essigsäure-hydrochlorid (1 mMol), 415 mg H-Asp(OBu^t)-Phg-
OBu^t-Hydrochlorid (1 mMol) und 135 mg HOBT in 7 ml Di-
methylformamid gibt man bei 0°C 220 mg DCC (1 mMol). Man
15 setzt 0,13 ml N-Ethylmorpholin, zu bis ein pH von 5,0
erreicht ist, und läßt eine Stunde bei 0°C und 2 Stunden
bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den
Ansatz übers Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den
20 Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung
wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus
Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die
Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der
Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 377 mg (57%).

2f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
25 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin

30 370 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-
methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid (0,53 mMol)
35 werden in einer Mischung aus 3,6 ml Trifluoressigsäure,
0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt
eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasser-
strahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an
Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der
reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in

35

-43-

1 Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 210 mg eines weißen Feststoffes (72 %).
 $[\alpha]_D = -2,8^\circ$ ($c = 1$, in Methanol, 23°C).

5 Beispiel 3:
 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycindimethylester-hydrochlorid
 Zu einer Lösung von 1,47 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
 10 essigsäure-hydrochlorid (4,4 mMol), 1,45 g H-Asp(OMe)-Phg-OMe-Hydrochlorid (4,4 mMol) und 600 mg HOBt in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 977 mg DCC (5,66 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 8 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Man saugt den Niederschlag ab und engt das
 15 Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8:2:0, 15:0,15) und anschließend in Methylenechlorid/Methanol/Eisessig (30:10:0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
 20 Ausbeute: 437 mg eines weißen Feststoff (16 %).

25 Beispiel 4:
 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycindiisopropylester-hydrochlorid

30 4a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-phenylglycine-isopropylester
 20 g Z-Phg-OH (70 mMol) werden in einer Mischung aus 26 ml Isopropanol und 26 ml Pyridin gelöst. Man setzt eine Lösung von 31,5 ml 50% Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester und 350 mg DMAP zu und röhrt für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird anschließend im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird zwischen
 35

1 Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische
Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g
Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1
Liter Wasser), einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung und
mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über
5 Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 16,74 g Öl (73 %)

10 4b. L-Phenylglycin-isopropylester-hydrochlorid
16,74 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-phenylglycin-isopropyl-
ester (51 mMol) werden in Methanol gelöst und an der
Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei
einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert.
Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das
Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether
15 verrieben.
Ausbeute: 9,21 g eines weißen Feststoffes (79 %).

20 4c. L-Asparaginsäure- C_β -isopropylester-hydrochlorid
1000 ml Isopropanol werden auf -10°C abgekühlt und lang-
sam mit 31 ml (0,16 Mol) Thionylchlorid versetzt. In die
Lösung werden 40 g L-Asparaginsäure (0,3 Mol) eingetra-
gen. Das Gemisch wird 6 Stunden bei 40°C gerührt. An-
schließend lässt man den Ansatz übers Wochenende bei Raum-
temperatur stehen. Die Lösung wird auf ein Volumen von
25 250 ml eingeengt und mit 500 ml Diethylether versetzt.
Der Niederschlag wird abgesaugt. Das Filtrat wird weiter
eingeengt und weiteres Rohprodukt wird durch Zugabe von
Diethylether ausgefällt. Zur Reinigung werden 20 g des
Rohproduktes auf einer Säule mit 1 kg saurem Aluminium-
30 oxid gereinigt.
Ausbeute: 8,55 g

35 4d. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- C_β -isopropyl-
ester-cyclohexylaminsalz

-45-

1 8,55 g L-Asparaginsäure- C_{β} -isopropylester-hydrochlorid
1 (48,8 mMol) werden in einem Gemisch aus 110 ml Wasser und
110 ml Dioxan gelöst und mit 4,1 g (48,8 mMol) Natrium-
hydrogencarbonat versetzt. Man setzt 13,4 g N-(Benzylxy-
5 carbonyl-oxy)-succinimid (53,8 mMol) zu und röhrt für 1
Stunde bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 10 g Natrium-
hydrogencarbonat wird der pH auf einen Wert von 8 einge-
stellte. Der Ansatz wird 5 Stunden bei Raumtemperatur ge-
röhrt und dann eingeengt. Der Rückstand wird zwischen
10 Essigsäureethylester und 2 N HCl verteilt. Die organische
Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat
getrocknet und eingeengt. Das erhaltenene Öl (12,35 g)
löst man in 300 ml Diethylether. Zu der Lösung wird
Cyclohexylamin zugetropft, bis ein pH von 8,0 erreicht
wird. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethyl-
15 ether gewaschen.

Ausbeute: 12,84 g (64%).

4e. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- C_{β} -isopropyl-
ester

20 12,84 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- C_{β} -iso-
propylester-cyclohexylamin-salz (31,4 mMol) werden in 250
ml Essigsäureethylester suspendiert. Die Suspension wird
mit 15,7 ml einer 2 N Schwefelsäure (31,4 mMol) und
Wasser ausgeschüttelt, bis eine klare Lösung entsteht.
25 Die organische Phase wird mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung
(100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst
in 1 Liter Wasser) gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und eingeengt.
Ausbeute: 8,22 g Öl (85%).

30

4f. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure- C_{β} -isopropyl-
ester-L-phenylglycin-isopropylester

35 Zu einer Lösung von 8 g Z-L-Asp(OiPr)-OH (25,86 mMol),
5,94 g H-Phg-OiPr (25,86 mMol) und 3,49 g HOBt in 100 ml

1 lin und 5,69 g DCC (25,86 mMol). Man läßt eine Stunde bei
0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend
läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Nieder-
schlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in
5 Essigsäureethylester gelöst und die organische Phase wird
mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat
und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser),
mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausge-
schüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat
10 und engt ein. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit
n-Heptan/Essigsäureethylester (7:3) chromatographiert.
Ausbeute: 10,28 g (82 %).

15 4g. L-Asparaginsäure-C_β-isopropylester-L-phenylglycin-
isopropylester-hydrochlorid

10,28 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C_β-iso-
propylester-L-phenylglycin-isopropylester (21,2 mMol)
werden in 250 ml Methanol gelöst und an der Autobürette
unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von
20 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Kataly-
sator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat ein-
geengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,56 g eines weißen Feststoffes (80 %).

25

4h. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-
glycin-diisopropylester-hydrochlorid

30 Zu einer Lösung von 2 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-
phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-
hydrochlorid (6,12 mMol), 2,37 g H-Asp(OiPr)-Phg-OiPr-
Hydrochlorid (6,12 mMol) und 826,3 mg HOBt in 15 ml Di-
methylformamid gibt man bei 0°C 1,35 g DCC (6,12 mMol).

35

-47-

1 Man läßt eine Stunde bei 0°C und 5 Stunden bei Raumtempe-
ratur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht
im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt
das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über
5 Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol/Eisessig/Wasser
chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand
wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 1,03 g eines weißen Feststoff (27%).
10 $[\alpha]_D = -9,3^\circ$ (c = 1, in Methanol, 24°C).

10

Beispiel 5:

15 $((R,S)-4-(4-(\text{Methoxycarbonylamino-imino-methyl})-\text{phenyl})-$
 $4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl-L-aspartyl-L-}$
 $\text{phenylglycin-diisopropylester}$

20 700 mg $((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-$
 $2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-}$
 $\text{glycin-diisopropylester-hydrochlorid}$ (1,1 mMol; siehe
Beispiel 4) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und
mit 457,4 μl (3,3 mMol) Triethylamin und 212,6 μl Chlor-
ameisensäuremethylester (2,75 mMol) versetzt. Man läßt 8
Stunden bei Raumtemperatur rühren und anschließend über
Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch
wird filtriert und das Filtrat wird eingeengt. Der Rück-
stand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen
25 und die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethyl-
ester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden ver-
einigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur
Reinigung wird die amorphe Substanz über Kieselgel mit
Methylenechlorid/Methanol (20:1) chromatographiert. Die
30 Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der
ölige Rückstand wird mit Diethylether verrieben und der
Niederschlag wird abgesaugt.
Ausbeute: 410 mg eines weißen Feststoffes (55%).

Beispiel 6:

1 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure

5 6a. 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

10 5 g 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure (21 mMol; Bachem Chemie) werden in 50 ml Dioxan suspendiert und unter Kühlung mit 5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die leicht gelbliche Lösung wird mit Trockeneis gekühlt und mit 50 ml kondensiertem Isobutylen versetzt. Man schüttelt 3 Tage bei Raumtemperatur im Autoklaven unter Stickstoff bei einem Druck von 20 Atmosphären. Anschließend wird überschüssiges Isobutylen mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben. Die Lösung wird mit 2 M Natriumcarbonat-Lösung (ca. 70 ml) auf einen pH von 10 eingestellt und dreimal mit jeweils 200 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

15 Ausbeute: 4,31 g Öl (70%).

20 6b. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid

25 Zu einer Lösung von 600 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (1,84 mMol; siehe Beispiel 1), 542 mg 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (1,84 mMol) und 249 mg HOBt in 5 ml

30 Dimethylformamid gibt man bei 0°C 405 mg DCC (1,84 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend lässt man den Ansatz über Nacht im Kührraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz

-49-

1 über Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol/Eisessig/
Wasser (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert.
Ausbeute: 680 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

5 6c. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzylloxycarbonylamino-propionsäure

10 670 mg 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzylloxycarbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid werden in einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden gefriergetrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

15 Ausbeute: 350 mg

20 $[\alpha]_D = -12,4^\circ$ (c = 1, in Methanol, 25°C).

25 Beispiel 7:

30 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-propionsäure-hydrochlorid

35 7a. 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-propionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid

930 mg 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyl-

35

1 oxycarbonyl-amino-propionsäure-tert.butylester-hydro-
chlorid (siehe Beispiel 6b) werden in 25 ml Methanol ge-
löst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methano-
lischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle kata-
lytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur ab-
gesaugt und das Filtrat gefriergetrocknet. Zur Reinigung
5 wird die Substanz über Kieselgel mit Methylchlorid/Me-
thanol/Eisessig/Wasser (9:4:0,3:0,65) chromatographiert.
Ausbeute: 300 mg eines weißen Feststoffes (42%).

10 7b. 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-pro-
pionsäure-hydrochlorid

15 290 mg 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phe-
nyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-
propionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid werden in
einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml
Wasser und 0,3 ml Dimercaptoethan gelöst. Man führt eine
Stunde bei Raumtemperatur und engt im Wasserstrahlvakuum
ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die
20 wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert.
Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und
die vereinigten wässrigen Phasen werden gefriergetrocknet.
Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit
einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser
25 chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz
werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 39 mg eines weißen Feststoffes (15%).

30 Beispiel 8:

((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimid-
azolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

35 8a. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-

-51-

1 imidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat
1 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-
lidin-1-yl)-essigsäure-methylester (3,48 mMol; siehe Bei-
spiel 1) werden in einer Mischung aus 8 ml Ethanol und
5 2 ml 50 %-iger Essigsäure gelöst. Die Lösung wird mit 200
mg 10% Pd/C versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur im
Schüttelautoklaven bei einem Druck von 3 bar hydriert.
Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das
Filtrat wird eingeengt. Der ölige Rückstand wird über
10 Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol (8:2) chromatogra-
phiert.
Ausbeute: 800 mg (79 %).

15 8b. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid.
750 mg ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-
dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat
(2,57 mMol) werden in 15 ml konzentrierter HCl gelöst.
Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann
eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und
20 gefriergetrocknet.
Ausbeute: 700 mg (87 %).

25 8c. ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phe-
nyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure
300 mg ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-di-
oxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (0,96 mMol)
werden in einer Mischung aus 2 ml Dioxan und 1 ml Wasser
gelöst. Die Lösung wird mit 1 N NaOH (ca. 1 ml) auf einen
pH von 8,0 eingestellt und anschließend auf 0°C abge-
kühl. Es werden unter Rühren 230 mg Di-tert-butyl-dicar-
bonat (1,05 mMol) zugegeben. Man lässt das Reaktions-
gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt weitere 3
Stunden. Der pH wird dabei durch kontinuierliche Zugabe
von 1 N NaOH (ca. 1,2 ml) auf einem Wert von 8,0 gehal-
35

ten. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum aufkonzentriert.
1 Der Rückstand wird unter Kühlung (0°C) mit einer Kalium-
hydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g
5 Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser) auf einen
pH von 2,0 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal
mit Essigsäureethylester extrahiert. Man schüttelt die
vereinigten organischen Phasen mit Wasser aus und trock-
net über wasserfreiem Natriumsulfat. Die organische Phase
wird eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufge-
nommen und gefriergetrocknet.
10 Ausbeute: 340 mg (94%).

8d. ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phe-
nyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-
aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester
15 Zu einer Lösung von 300 mg ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycar-
bonylaminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-
1-yl)-essigsäure (0,8 mMol), 332 mg H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-
Hydrochlorid (0,8 mMol) und 108 mg HOBT in 3 ml Dimethyl-
formamid gibt man bei 0°C 104 µl N-Ethylmorpholin und 176
20 mg DCC (0,9 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 4,5
Stunden bei Raumtemperatur röhren. Anschließend lässt man
den Ansatz über Nacht im Kührraum stehen, saugt den
Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung
wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenechlorid/Me-
25 thanol (20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 320 mg Öl (54%).

8e. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin
30 270 mg ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-
phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-
aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester (0,51 mMol)
werden in einer Mischung aus 1,8 ml Trifluoressigsäure,
0,2 ml Wasser und 0,2 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach
35

-53-

1 einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahl-
vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird die Substanz an
Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der
reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in
5 Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 160 mg (59%)

$[\alpha]_D = + 1,7^\circ$ (c = 1, in Methanol, 23°C).

Beispiel 9:

10 3-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-2-benzyloxycarbonylamino-
propionsäure

15 9a. 3-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-2-benzyloxycarbonyl-
amino-propionsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 726 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-
hydrochlorid (2,5 mMol; siehe EP-A-0530505), 736 mg
20 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.-
butylester (2,5 mMol) und 338 mg HOBt in 10 ml Dimethyl-
formamid gibt man bei 0°C 550 mg DCC (2,7 mMol). An-
schließend lässt man eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei
Raumtemperatur rühren. Man lässt den Ansatz über Nacht im
25 Kührraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das
Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Natriumhydrogencarbo-
nat-Lösung und anschließend mit Wasser verrieben. Das
verbleibende Öl wird in Methanol gelöst und der unlös-
liche Rückstand (Harnstoff) abfiltriert. Die Lösung wird
30 eingeengt.

Ausbeute: 1,2 g (85%).

9b. 3-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-2-benzyloxycarbonyl-

amino-propionsäure

1 1,2 g 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-
dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-2-benzyloxycarbonyl-
amino-propionsäure-tert.-butylester werden in einer Mi-
schung von 10,8 ml Trifluoressigsäure und 0,8 ml Wasser
5 gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Was-
serstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Di-
ethylether verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt.
Zur Reinigung wird die Substanz (380 mg) an Sephadex LH20
10 in einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser
chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz
werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 56 mg (5%).

15 Beispiel 10:

((R,S)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-
lidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20 10a. ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quanidino-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin-di-tert.-butylester

300 mg (0,625 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guani-
dino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-
säure (Bsp. 11e) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst
25 und bei 0°C mit 145 mg (0,7 mMol) DCC und 85 mg (0,625
mMol) HOBr versetzt. Man röhrt 1 Stunde nach, gibt 260 mg
(0,625 mMol) H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-hydrochlorid und 86,4
mg (0,75 mMol) N-Ethylmorpholin zu. Man röhrt 4 Stunden
30 bei Raumtemperatur, engt ein, löst in Essigester, saugt
ab und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogen-
carbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung, trocknet
und engt ein. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und
abgesaugt.

Ausbeute. 370 mg (74%).

-55-

1 10b. ((R,S)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-
 imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin
 370 mg (0,46 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester werden mit
5 3.7 ml 90%iger Trifluoressigsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend im Hochvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst, mit 50 mg 10%-Pd auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach vollständiger Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und der Rückstand zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand
10 wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
 Ausbeute. 123 mg (48%)
 Schmelzpunkt: 180°C

20 Beispiel 11:
 ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester

25 11a. (R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin
 20,8 g (0,32 mol) Kaliumcyanid und 96,1 g (1 mol) Ammoniumcarbonat werden in 250 ml Wasser gelöst und vorsichtig zu 49,5 g (0,3 mol) 4-Nitroacetophenon, in 250 ml Ethanol gelöst, zugegeben. Man röhrt 5 Stunden bei 50°C, kühl ab und saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit Diethylether nach.
30 Ausbeute: 56,2 g (80%)
 Schmelzpunkt: 237-240°C

-56-

1 11b. ((R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-
lidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,5 g (0,15 Mol) Natrium werden unter Stickstoff-Atmosphäre in 400 ml Methanol gelöst. Dann werden 35,3 g (0.15 mol) 4-((R,S)-4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 24,9 g (0,15 Mol) Kaliumiodid und 16.3 g (0.15 Mol) Chloressigsäuremethylester wird weitere 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand mit tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 37,9 g (82 %)

Schmelzpunkt: 177-178°C

15 11c. ((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-
lidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension aus 7,4 g Calciumchlorid, 37 g Zinkstaub, 11 ml Wasser und 7,4 ml Essigsäure werden vorsichtig 22,2 g (72,2 mMol) ((R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester in 600 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert in der Hitze ab, engt das Filtrat ein und versetzt den verbleibenden Rückstand mit Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbonat. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeengt. Ausbeute: 12,2 g (61 %)

30 11d. ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quinidino-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,0 g (10,8 mMol) ((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester und 2,4 g (10,8 mMol) Benzylloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff werden in 30 ml Methanol und 2,2 ml Essigsäure 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen

-57-

1 wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, die
organische Phase mit saurem Wasser extrahiert, neutral
gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird über Kiesel-
gel mit Essigester: Methanol = 9:1 chromatographiert.
Ausbeute: 2.85 g (58%)

5

11e. ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quanidino-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure
2,81 g (6,2 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quani-
dino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-
10 säure-methylester werden mit 23 ml Wasser, 15 ml 6 N
Salzsäure und 60 ml Essigsäure 3 Stunden bei 85°C ge-
röhrt. Nach dem Einengen wird der Rückstand gefrierge-
trocknet. Das Produkt wird zur Reinigung an Sephadex LH20
mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser
15 chromatographiert.

15

Ausbeute: 850 mg (31 %)

20

11f. ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quanidino-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin-dimethylester

25

500 mg (1,13 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-quani-
dino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-
säure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Ab-
kühlung auf 0°C werden 153 mg (1,13 mMol) HOBt und 256 mg
25 (1,24 mMol) DCC zugegeben. Man röhrt 1 Stunde bei 0°C,
gibt 374 mg (1,13 mMol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-hydrochlorid
und 0,17 ml (1,36 mMol) N-Ethylmorpholin zu und röhrt
über Nacht bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Dicyclo-
hexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Hoch-
30 vakuum eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester
gelöst und die organische Phase mit Natriumhydrogencar-
bonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, ge-
trocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel
mit einer Mischung aus Methylenechlorid und Methanol =

35

1 5.1 chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen
Substanz werden eingeengt und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 620 mg (77 %)

5 Beispiel 12:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-
propionsäure-methylester-hydrochlorid

10 Zu einer Lösung von 653 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-
methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
essigsäure-hydrochlorid (2 mMol), 358 mg (R,S)-3-Amino-3-
phenyl-propionsäure-methylester (2 mMol) und 270 mg HOBt
in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 440 mg DCC (2
mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei
15 Raumtemperatur röhren. Anschließend lässt man den Ansatz
über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das
Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz (1,8 g) an
Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der
20 reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in
Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 597 mg (61 %).

25 Beispiel 13:

25 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-
propionsäure-hydrochlorid

30 580 mg (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-
propionsäure-methylester-hydrochlorid (1,19 mMol)
werden in 55 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 5,5
Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung
wird eingeengt. Zur Reinigung wird die Substanz (540 mg)
35

-59-

1 an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

5 Ausbeute: 477 mg (85 %).

10 $[\alpha]_D = + 2,5^\circ$ (c = 1, in Wasser, 23°C).

Beispiel 14:

10 $((R,S)-4-(4\text{-Guanidino-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethyl-ester-hydrochlorid}$

Beispiel 15:

15 $((R,S)-4-(4\text{-Methoxycarbonyl-guanidino-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-alanin-diethylester}$

Beispiel 16:

20 $N_\alpha\text{-tert.-Butyloxycarbonyl-}N_\beta\text{-}((R,S)-4-(4\text{-guanidino-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-hydrazino-essigsäure}$

Beispiel 17:

25 $N_\alpha\text{-Benzylloxycarbonyl-}N_\beta\text{-}((R,S)-4-(4\text{-benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-hydrazino-essigsäure-methylester}$

Beispiel 18:

30 $N_\beta\text{-tert.-Butyloxycarbonyl-}N_\alpha\text{-}((R,S)-4-(4\text{-benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-hydrazino-essigsäure}$

Beispiel 19:

35 $(S)\text{-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-6-}((R,S)-4-(4\text{-(aminoimino-methyl)-phenyl})-4\text{-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl})\text{-acetyl-hydrazino-essigsäure}$

-60-

1 **1-yl)-hexansäure**

Beispiel 20:

5 **$N_{\alpha}-(4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{benzyliden})-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl}-N_{\beta}-(\text{tert.}-\text{butyloxycarbonyl})-\text{hydrazino-essigsäure}$**

Die Verbindungen der Beispiele 21 und 22 sind Diastereomere.

10 **Beispiel 21**

((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

15 **Diastereomer I**

Das Diastereomeren-Gemisch von ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin (Beispiel 1) wird durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 μ m) unter Verwendung eines Wasser/Acetonitril-Gemisches (880 ml Wasser; 120 ml Acetonitril; 1 ml Trifluoressigsäure) als Laufmittel getrennt. Fraktionen, die den zuerst von der Säule eluierenden Peak enthalten, werden eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

$[\alpha]_D = -14^\circ$ (c = 1, in Wasser, 30°C).

FAB-MS: 539 ($M+H$)⁺

30

Beispiel 22:

((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

35

-61-

1 Diastereomer II

Analog Beispiel 21 wird das Diastereomer II aus dem Diastereomeren-Gemisch von ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 μ m) isoliert. Dazu werden die Fraktionen eingeengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

[α]_D = +20° (c = 1, in Wasser, 30°C).
FAB-MS: 539 (M+H)⁺

15 Beispiel 23:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-methylester

20 FAB-MS: 553 (M+H)⁺

Beispiel 24:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 466 (M+H)⁺

Beispiel 25:

30 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 629 (M+H)⁺

35

1 Beispiel 26:

5 $((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{cyclopropyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-glycin}$

5

26a. 4-Cyanphenyl-cyclopropyl-methanon

10 22,5 g 4-Bromphenyl-cyclopropyl-methanon (100 mMol) und 10,3 g CuCN (100 mMol) werden 15 ml DMF gelöst und 4 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man läßt auf 70°C abkühlen und gießt die Suspension in eine Lösung aus 40 g Eisen-(III)-chlorid, 10 ml konz. HCl und 60 ml Wasser. Es wird 20 Minuten bei 70°C gerührt. Man extrahiert dreimal mit je 90 ml Toluol. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 250 ml 2N Salzsäure sowie mit 250 ml 2N Natronlauge gewaschen und eingeengt. Der feste Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

15 Ausbeute 14,57 g (85%)

FAB-MS: 172 $(M+H)^+$

20 26b. $((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{cyclopropyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin}$

25 Die Synthese erfolgt ausgehend von 4-Cyanphenyl-cyclopropyl-methanon analog zu Beispiel 1.

FAB-MS: 565 $(M+H)^+$

30 Beispiel 27:

30 $((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{ethyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin}$

35 Die Synthese erfolgt ausgehend von 1-(4-Bromphenyl)-1-

35

-63-

1 propanon analog zu Beispiel 26.

FAB-MS: 553 (M+H)⁺

5 Beispiel 28:
((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-benzyl-2,5-di-
10 2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Die Synthese erfolgt ausgehend von 2-Phenyl-1-(4-Brom-
15 phenyl)-1-ethanon analog zu Beispiel 26.

10 FAB-MS: 615 (M+H)⁺

15 Beispiel 29:
((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-tert.-butyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-
glycin

20 29a. 4-Bromphenyl-tert.-butyl-methanon
21 g frisch gepulvertes, wasserfreies Kaliumhydroxid
(375 mMol) werden mit 50 ml wasserfreiem Toluol über-
schichtet. Man setzt 20 mg 18-Krone-6 (0,75 mMol) sowie
9,95 g 4-Bromacetophenon (50 mMol) zu. Es wird auf 70°C
erwärmst. Man versetzt die Reaktionslösung langsam mit
24,94 ml Iodmethan (395 mMol) und röhrt 3,5 Stunden bei
25 70°C. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert.
Die wäßrige Phase wird zweimal mit Diethylether extra-
hiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über
Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt
30 (11,46 g) wird nochmals nach obigem Verfahren alkyliert,
da die Umsetzung noch nicht vollständig abgelaufen war.
Das erhaltene Produkt (10,86 g) wird durch Hochvakuum-
destillation mittels einer Silbermantelkolonne gereinigt.
Ausbeute: 3,9 g (32 %)

35

-64-

1 FAB-MS: 242 (M+H)⁺

29b. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-tert.-butyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5 Die Synthese erfolgt ausgehend von 4-Bromphenyl-tert.-butyl-methanon analog zu Beispiel 26.

10 FAB-MS: 581 (M+H)⁺

10 Beispiel 30:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-pentylcarbonylamino-propionsäure

15 FAB-MS: 475 (M+H)⁺

15 Beispiel 31:

20 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-pentylcarbonylamino-propionsäure

20 FAB-MS: 489 (M+H)⁺

25 Beispiel 32:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-butylsulfonylamino-propionsäure

30 FAB-MS: 497 (M+H)⁺

30 Beispiel 33:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-butylsulfonylamino-propionsäure

35

-65-

1 FAB-MS: 511 $(M+H)^+$

Beispiel 34:

5 $2-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{N}-((R,S)-1-\text{benzyloxycarbonyl}-2-(3-\text{phenylureidosulfonyl})-\text{ethyl})-\text{acetamid}$

FAB-MS: 650 $(M+H)^+$

10 Beispiel 35:

$(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino}-3-(3-\text{hydroxy-4-methoxy-phenyl})-\text{propionsäure}$

15 FAB-MS: 484 $(M+H)^+$

Beispiel 36:

20 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino}-3-(4-\text{hydroxy-3-methoxy-phenyl})-\text{propionsäure}$

FAB-MS: 484 $(M+H)^+$

Beispiel 37:

25 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino}-3-(4-\text{ethoxy-phenyl})-\text{propionsäure}$

30 FAB-MS: 482 $(M+H)^+$

Beispiel 38:

35 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{methyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino}-3-(1-\text{naphthyl})-\text{propionsäure}$

1 FAB-MS: 488 $(M+H)^+$

Beispiel 39:

5 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{me-}$
 $\text{thyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino})-3-(3-\text{nitro-}$
 $\text{phenyl})-\text{propionsäure}$

FAB-MS: 483 $(M+H)^+$

10 Beispiel 40

$(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{me-}$
 $\text{thyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino})-3-(4-\text{hy-}$
 $\text{droxycarbonyl-phenyl})-\text{propionsäure}$

15 FAB-MS: 482 $(M+H)^+$

Beispiel 41:

20 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{me-}$
 $\text{thyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino})-3-(3-\text{ben-}$
 $\text{zyloxy-phenyl})-\text{propionsäure}$

FAB-MS: 544 $(M+H)^+$

Beispiel 42:

25 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{me-}$
 $\text{thyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino})-3-(3-\text{hy-}$
 $\text{droxycarbonyl-phenyl})-\text{propionsäure}$

30 FAB-MS: 482 $(M+H)^+$

Beispiel 43:

35 $(R,S)-3-((R,S)-4-(4-(\text{Amino-imino-methyl})-\text{phenyl})-4-\text{me-}$
 $\text{thyl}-2,5-\text{dioxoimidazolidin-1-yl})-\text{acetyl amino})-3-(3-\text{phen-}$
 $\text{oxy-phenyl})-\text{propionsäure}$

-67-

1 FAB-MS: 530 $(M+H)^+$ Beispiel 44:5 (R,S) -3-((((R,S) -4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propionsäureFAB-MS: 528 $(M+H)^+$ 10 Beispiel 45: (R,S) -3-((((R,S) -4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure15 FAB-MS: 454 $(M+H)^+$ Beispiel 46:20 (R,S) -3-((((R,S) -4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(4-phenyl-phenyl)-propionsäureFAB-MS: 514 $(M+H)^+$ Beispiel 47:25 (R,S) -3-((((R,S) -4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-pyridyl)-propionsäure30 FAB-MS: 439 $(M+H)^+$ Beispiel 48: (R,S) -3-((((R,S) -4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-buttersäure

-68-

1 FAB-MS: 376 (M+H)⁺Beispiel 49:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-cyclohexyl-propionsäure

FAB-MS: 444 (M+H)⁺10 Beispiel 50:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

15 FAB-MS: 452 (M+H)⁺Beispiel 51:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

20

FAB-MS: 480 (M+H)⁺Beispiel 52:

25 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

FAB-MS: 466 (M+H)⁺30 Beispiel 53:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

35

- 69 -

1 FAB-MS: 494 (M+H)⁺

Beispiel 54:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

FAB-MS: 466 (M+H)⁺

10 Beispiel 55:

(S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

15 Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des Beispiels 58.

20 340 mg (S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure (0,78 mMol) (Beispiel 58) werden in 60 ml 2N ethanolischer HCl-Lösung gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man engt ein und löst den Rückstand in Wasser. Die Lösung wird filtriert und gefriergetrocknet.

25 Ausbeute: 375 mg eines weißen Feststoffs (96 %).

[α]_D = -55,5° (c = 1, in Wasser, 21°C).

FAB-MS: 466 (M+H)⁺

Beispiel 56:

30 (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid

35 12,37 g (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-

1 phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid (26,6 mMol)
(Beispiel 71) werden in 200 ml konzentrierter Salzsäure
gelöst und 7,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelas-
sen. Die Lösung wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit
5 200 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, 7,5 Stunden bei
Raumtemperatur stehen gelassen und die Lösung eingeeengt.
Es werden 11,6 g Rohprodukt erhalten.

10 Zur Reinigung wird ein Teil der Substanz (255 mg) an
Sephadex LH20 in einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der
reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in
Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

15 Ausbeute: 232 mg.
FAB-MS: 438 (M+H)⁺

Beispiel 57:

Diastereomer I:

20 (S)-3-(((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-
propionsäure

Das Diastereomeren-Gemisch von (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-
imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-
25 yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Bei-
spiel 56) wird durch Chromatographie an einer LiChroprep-
RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 µm) unter Verwendung eines
Wasser/Acetonitril-Gemisches (920 ml Wasser; 80 ml Aceto-
nitril; 1 g Ammoniumacetat) als Laufmittel getrennt. Dazu
werden auf eine Säule mit einem Füllvolumen von 450 ml
30 jeweils 500 mg des Diastereomeren-Gemisches aufgetragen.
Fraktionen, die den zuerst von der Säule eluierenden Peak
enthalten, werden eingeeengt. Durch dreimaliges Gefrier-
trocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

-71-

1 Ausbeute pro Säulenlauf: 245 mg (49 %)
 1 $[\alpha]_D = -110.4^\circ$ (c=1, in Wasser, 30°C)
 FAB-MS: 438 $(M+H)^+$

5 Beispiel 58:
 5 Diastereomer II:

(S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

10 Analog Beispiel 57 wird das Diastereomer II aus dem Diastereomeren-Gemisch von (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 56) durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 μm) isoliert. Dazu werden die 15 Fraktionen eingeengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Durch dreimaliges Gefriergetrocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

Ausbeute pro Säulenlauf: 200 mg (40 %).
 20 $[\alpha]_D = -62.8^\circ$ (c=1, in Wasser, 30°C)
 FAB-MS: 438 $(M+H)^+$

Beispiel 59:
 25 Diastereomer III:

(R)-3-(((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

30 145 mg des Diastereomeren-Gemisches von (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 61) werden durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 μm) analog Beispiel 57 getrennt. Fraktionen, die den zuerst 35 von der Säule eluierenden Peak enthalten, werden eingeengt. Durch dreimaliges Gefriertrocknen wird das Ammo-

Diastereomer IV:

(R)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

10

Analog Beispiel 59 wird das Diastereomer IV aus dem Diastereomeren-Gemisch von (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 15 61) durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 μm) isoliert. Dazu werden die Fraktionen eingeengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Durch dreimaliges Gefrier-trocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

20 Ausbeute: 63 mg (43 %).

$[\alpha]_D^{25} = +51.4^\circ$ (c=1, in Wasser, 30°C)

FAB-MS: 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Beispiel 61:

25 (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid.

30 Die Substanz wird analog zu den Beispielen 71 und 56 dargestellt. Dabei geht man bei der Synthese von (S)-Phenylglycin aus.

FAB-MS: 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

35

-73-

Beispiel 62:

1 Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer I des
Beispiels 57.

5 (S)-3-(((S oder R)-4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-3-phenyl-
propionsäure-ethylester-hydrochlorid

FAB-MS: 466 (M+H)⁺

10 Beispiel 63:

Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des
Beispiels 58.

15 (S)-3-(((R oder S)-4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-3-phenyl-
propionsäure-methylester-hydrochlorid

FAB-MS: 452 (M+H)⁺

20 Beispiel 64:

Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des
Beispiels 58.

25 (S)-3-(((R oder S)-4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-3-phenyl-
propionsäure-isopropylester-hydrochlorid

FAB-MS: 480 (M+H)⁺

30 Beispiel 65:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-(N-methyl-ami-
no))-3-(3-pyridyl)-propionsäure

- 74 -

1 FAB-MS: 453 (M+H)⁺Beispiel 66:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-(N-methyl-amino))-3-phenyl-propionsäure

FAB-MS: 452 (M+H)⁺10 Beispiel 67:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3,4-methylendioxy-phenyl)-propionsäure

15 FAB-MS: 482 (M+H)⁺Beispiel 68:

20 (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-1-adamantyl-amid

68a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid.25 Zu einer Suspension von 4,2 g Z-L-Asp(OBu^t)-OH (13 mMol), 1,97 g 1-Aminoadamantan (13 mMol) und 1,76 g HOBt (13 mMol) in 140 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 1,69 ml N-Ethylmorpholin (13 mMol) und 2,86 g DCC (13 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht 30 stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit Essigsäure-ethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 35

- 75 -

1 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser), mit
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttet. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein.

5 Ausbeute: 6,21 g (Rohprodukt).

68b. L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid.

10 6,21 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid (Rohprodukt) werden in 50 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2N methanolischer HCl bei einem pH von 4.6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über 15 Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 4 g (85 % bezogen auf eingesetztes Z-L-Asp(OBu^t)-OH); FAB-MS (M + H)⁺ = 323.

20

68c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid.

25 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1), 718 mg L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid (2 mMol) und 270 mg HOBt (2 mMol) in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml N-Ethylmorpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend lässt man den Ansatz über Nacht bei Raum-

35

1 temperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das
 5 Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-
 carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird
 mit Pentanol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird
 ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natrium-
 sulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit Diethylether
 verrieben, abgesaugt und getrocknet.
 Ausbeute: 1,35 g (Rohprodukt).

10 68d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-1-adamantyl-amid.

15 1,35 g (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-
 C_β-tert.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid werden
 in einer Mischung von 12,15 ml Trifluoroessigsäure, 1,35
 ml Wasser und 1,35 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer
 Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum
 20 eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben,
 abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz
 an Sephadex LH20 in einer Mischung aus Eisessig,
 n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen
 mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand
 25 wird in Wasser unter Zusatz von etwas Essigsäure gelöst
 und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,02 g; FAB-MS (M + H)⁺ = 539

Beispiel 69

30 (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-2-adamantyl-amid

35 69a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-

-77-

butylester-2-adamantyl-amid

1

Zu einer Suspension von 4,2 g Z-L-Asp(OBu^t)-OH (13 mMol),
2,44 g 2-Aminoadamantan-hydrochlorid (13 mMol) und 1,76 g
HOBt (13 mMol) in 40 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C
5 1,69 ml N-Ethylmorpholin (13 mMol) und 2,86 g DCC
(13 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei
Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz
über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das
Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-
10 carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird
mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische
Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung, mit
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausge-
schüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat
15 und engt ein.

Ausbeute: 6,32 g (Rohprodukt).

69b. L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-2-adamantyl-
amid-hydrochlorid.

20

6,32 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-
butylester-2-adamantyl-amid (Rohprodukt) werden in 50 ml
Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von
2N methanolischer HCl bei einem pH von 4.6 über
25 Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird
über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der
Rückstand wird in Diethylether gelöst und eingeengt. Es
wird ein amorpher Feststoff erhalten.
Ausbeute: 4 g (85 % bezogen auf eingesetztes
30 Z-L-Asp(OBu^t)-OH); FAB-MS (M + H)⁺ = 323

69c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C_β-
tert.-butylester-2-adamantyl-amid-hydrochlorid

35

1 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-
5 imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-
1-yl)-essigsäurehydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1),
5 718 mg L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-2-adamantyl-
amid-hydrochlorid (2 mMol) und 270 mg HOBT (2 mMol) in
20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml N-Ethyl-
10 morpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man läßt eine
Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren.
Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei Raumtem-
15 peratur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das
Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencar-
bonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit
einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser ausge-
schüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat
15 und engt ein. Der Rückstand wird mit Diethylether ver-
rieb, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 1,27 g (Rohprodukt).

20 69d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-2-
adamantyl-amid

25 1,27 g (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-
C_β-tert.-butylester-2-adamantyl-amid-hydrochlorid werden
in einer Mischung von 11,43 ml Trifluoroessigsäure,
1,27 ml Wasser und 1,27 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach
einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahl-
30 vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether
verrieb, abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wird
die Substanz an Sephadex LH20 in einer Mischung aus
Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die

-79-

1 Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser unter Zusatz von etwas Essigsäure gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 615,8 mg; FAB-MS (M + H)⁺ = 539

5 Beispiel 70

(2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-(1-adamantyl-methyl)-amid.

10 70a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid

Zu einer Suspension von 3,91 g z-L-Asp(OBu^t)-OH (12,1 mMol), 2 g 1-Aminomethyl-adamantan (12,1 mMol) und 1,63 g HOBT (12,1 mMol) in 60 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 2,66 g DCC (12,1 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Anschließend lässt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung, mit Natriumbicarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein.

20 Ausbeute: 6 g (Rohprodukt).

25 70b. L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-(1-adamantyl-methyl)-amid-hydrochlorid

30 6 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid (Rohprodukt) werden in 50 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6

35

1 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator
 wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeengt.
 Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt
 und getrocknet.

5 Ausbeute: 3,85 g (85 % bezogen auf eingesetztes
 Z-L-Asp(OBu^t)-OH); FAB-MS (M + H)⁺ = 337.

10 70c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C_β-
tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid-hydrochlorid

15 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-
 imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-
 yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1),
 746 mg L-Asparaginsäure-C_β-tert.-butylester-(1-adamantyl-
 methyl)-amid-hydrochlorid (2 mMol) und 270 mg HOBt (2
 mMol) in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml
 N-Ethylmorpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man
 läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur
 röhren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei
 20 Raumtemperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt
 das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-
 carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird
 mit Pentanol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird
 mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser
 25 ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem
 Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit
 Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.
 Ausbeute: 1,28 g (Rohprodukt).

30 70d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-(1-
adamantylmethyl)-amid

1 1,28 g (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspar-
t 5 ty-C_B-tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid-
hydrochlorid werden in einer Mischung von 11,52 ml Tri-
fluoroessigsäure, 1,28 ml Wasser und 1,28 ml Dimercapto-
10 ethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird
im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit
Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Zur
Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 in einer
15 Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatogra-
phiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden
eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser unter Zusatz von
etwas Essigsäure gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 841,1 mg; FAB-MS (M + H)⁺ = 553.

15 Beispiel 71

(S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-
20 propionsäure-ethylester-hydrochlorid

20 71a. (R)-2-Amino-2-phenylethanol

20 g (920 mMol) Lithiumborhydrid werden in 420 ml absolu-
tem Tetrahydrofuran gelöst. Man tropft unter Rühren
233,5 ml (1,84 Mol) Trimethylchlorsilan zu und setzt
25 anschließend portionsweise innerhalb von 4 Stunden 69,5 g
(0,46 Mol) (R)-Phenylglycin zu. Das Reaktionsgemisch wird
über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann setzt man
690 ml Methanol zu, röhrt für 2 Stunden bei Raumtempera-
tur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird unter
30 Röhren in 690 ml 20%iger wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung
gelöst. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäure-
ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 41,2 g (65,3 %); FAB-MS (M + H)⁺ = 138.

71b. (R)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-phenylethanol

1 40,5 g (295 mMol) (R)-2-Amino-2-phenylethanol werden in
385 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man setzt unter
Rühren bei 0°C 73,5 g N-(Benzylloxycarbonyl-oxy)-succin-
5 imid (295 mMol) zu und röhrt für 1 Stunde bei 0°C. Das
Eisbad wird entfernt und der Ansatz für 48 h bei Raum-
temperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird im
Vakuum eingeengt und der Rückstand anschließend in 500 ml
10 Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase
wird zweimal mit 10%iger wäßriger Citronensäure-Lösung
sowie einmal mit Wasser gewaschen. Man trocknet über
wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene
15 kristalline Rohprodukt (82,3 g) wird erneut in Essig-
säureethylester gelöst. Die organische Phase wird zweimal
mit 10%iger wäßriger Citronensäure-Lösung sowie einmal
mit Wasser gewaschen. Anschließend kristallisiert man aus
15 Essigsäureethylester/Petrolether um.

Ausbeute: 74,6 g (93,3 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 272$.

71c. ((R)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl)-4-
20 methylphenylsulfonat

53,9 g (R)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-phenylethanol
(198,7 mMol) werden in einer Mischung aus 500 ml Methy-
lenchlorid sowie 80,3 ml (993,5 mMol) Pyridin gelöst. Man
setzt unter Rühren bei 0°C 45,5 g (238,4 mMol) Tosyl-
25 chlorid in 240 ml Methylenchlorid zu und lässt 7 Stunden
bei Raumtemperatur röhren. Es werden weitere 11,36 g
Tosylchlorid (59,61 mMol) zugesetzt. Man lässt 5 Stunden
bei 0°C röhren. Der Ansatz wird dann über Nacht bei Raum-
temperatur stehen gelassen und im Vakuum eingeengt. Der
30 Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die
organische Phase wird dreimal mit 10%iger wäßriger
Citronensäure-Lösung und zweimal Wasser gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der
Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit
35

-83-

1 Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 60,9 g (72 %). Die Mutterlauge wird eingeengt, in n-Heptan/Essigsäureethylester (6:4) aufgenommen und über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 3,5 g (4,2 %).
5 Gesamtausbeute: 64,4 g (76,2 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 426$.

71d. (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionitril
60,5 g ((R)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl)-4-
10 methylphenylsulfonat (142,2 mMol) werden in 675 ml Di-
methylformamid gelöst. Man setzt 13,9 g Kaliumcyanid
(213,3 mMol), 5,64 g 18-Krone-6 (21,33 mMol) und 520 mg
Kaliumiodid (3,13 mMol) zu und röhrt 20 Stunden bei 50°C.
Die Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser gegossen und
anschließend 5 Stunden bei 0°C gerührt. Man saugt ab und
15 löst den Niederschlag in Essigsäureethylester. Die organi-
sche Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der
Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit
Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid ge-
20 trocknet.

Ausbeute: 25,3 g (63,5 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 281$.

71e. (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionsäure-ethylester
25 15 g (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionitril
(53,51 mMol) werden in einer Mischung aus 110 ml absolu-
tem Ethanol und 30 ml Dioxan suspendiert. Unter Röhren
und Kühlung leitet man bei 10 - 15°C HCl-Gas ein. Nach
kurzer Zeit bildet sich eine klare Lösung. Man leitet
30 weiter HCl-Gas unter Kühlung ein, bis im Dünnschicht-
chromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen
werden kann. Es wird dann für 15 Minuten Stickstoff durch
die Reaktionslösung geleitet und anschließend im Vakuum
eingeengt. Der Rückstand wird bis zur bleibenden Trübung
35

1 mit Wasser versetzt. Man röhrt 30 Minuten bei Raumtempe-
ratur und extrahiert anschließend die wäßrige Phase drei-
mal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen
5 Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat
getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in
Essigsäureethylester/Petrolether (1:1) aufgenommen und
über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 10,55 g (60 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 328$.

10 71f. (S)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydro-
chlorid

15 10,29 g (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propion-
säure-ethylester (31,44 mMol) werden in 125 ml Ethanol
gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2N ethano-
lischer HCl bei einem pH von 4 über Pd/Aktivkohle kataly-
tisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abge-
saugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit
Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether ge-
waschen und über Phosphorpentoxid getrocknet.

20 Ausbeute: 5,05 g (70 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 194$.

25 71g. (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylarnino)-3-phenyl-
propionsäure-ethylester-hydrochlorid

30 Zu einer Lösung von 26,14 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-
methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-
essigsäure-hydrochlorid (80 mMol) (Beispiel 1), 18,37 g
(S)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid
(80 mMol) und 10,8 g HOBt in 400 ml Dimethylformamid gibt
man bei 0°C 10,4 ml N-Ethylmorpholin (80 mMol) sowie
35 17,6 g DCC (80 mMol). Man lässt eine Stunde bei 0°C und
3 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Anschließend lässt
man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag
ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird der ölige
Rückstand (89 g) an Sephadex LH20 in einer Mischung aus

-85-

1 Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die
Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der
Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 35 g (94 %); FAB-MS $(M + H)^+ = 466$.

5

10

15

20

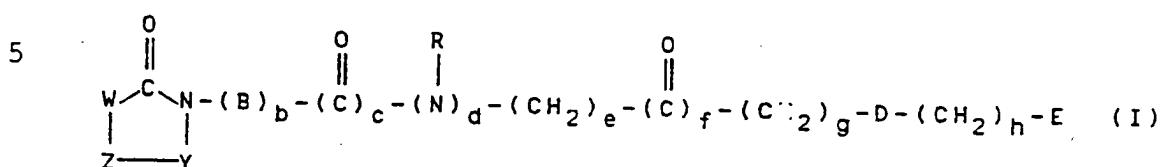
25

30

35

1 P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



worin

10 W für $R^1-A-C(R^{13})$ oder $R^1-A-CH=C$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für $N(R^0)$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

15 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkylen, (C_3-C_7)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6)-Alkylen-phenyl, Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten

20 Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C_1-C_6)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6)-Alkylen, (C_2-C_6)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3)-Alkylen-phenyl bedeutet;

25 D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

30 R und R^0 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_8)-Alkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl oder im Arylrest gegebenen-

falls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_8) -alkyl
 bedeuten;
 1 R¹ für X-NH-C(=NH)- $(CH_2)_p$ oder X¹-NH- $(CH_2)_p$ steht,
 wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;
 X Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl,
 5 (C_1-C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-
 (C_1-C_6)-alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14})-Aryloxy carbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_6) -alk-
 oxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein
 10 kann, (R^8O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy,
 (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy, das im Arylrest auch
 substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;
 x¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R")
 bedeutet, wobei R' und R" unabhängig voneinander die
 15 Bedeutungen von X haben;
 R² Wasserstoff, (C_1-C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
 iertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
 tituiertes (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8)-
 Cycloalkyl bedeutet;
 20 R³ Wasserstoff, (C_1-C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
 iertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
 tituiertes (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8)-
 Cycloalkyl, (C_2-C_8)-Alkenyl, (C_2-C_8)-Alkinyl,
 (C_2-C_8)-Alkenylcarbonyl, (C_2-C_8)-Alkinylcarbonyl,
 25 Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R¹⁴, CONHR¹⁴,
 CSNHR¹⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;
 R⁴ Wasserstoff oder (C_1-C_{28})-Alkyl bedeutet, das gege-
 benenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder
 verschiedene Reste R^{4'} substituiert sein kann;
 30 R^{4'} Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder
 Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{18}) -
 alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkyl-phenyl- (C_1-C_3) -
 alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonylamino-
 (C_1-C_3)-alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl,
 35 (C_1-C_{18})-Alkylcarbonylamino- (C_2-C_{18}) -alkylamino-

1 carbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, das
im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mer-
capto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbonyl, ge-
gebenenfalls substituiertes (C_3-C_8) -Cycloalkyl, Halo-
gen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R^5 bedeutet;
5 R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im
Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl-
 (C_1-C_8) -alkyl, einen mono- oder bizyklischen 5- bis
12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch,
10 teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und
der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und
Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen
Rest R^6CO - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig
15 davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch
gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, Halogen, Nitro,
Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
20 R^6 für R^7R^8N , R^7O oder R^7S steht oder eine Aminosäure-
seitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen
Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls $N-(C_1-C_8)$ -
alkylierten oder $N-(C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alky-
lierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der
im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die
25 Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie
deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier
funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder
Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funk-
tionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche
Schutzgruppen geschützt sein können;
30 R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -
alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbo-
nyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -
alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkyloxy-
carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch
35

1 eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die
 Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach,
 durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe
 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino
 und Trifluormethyl substituiert sein können, einen
5 natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Imino-
 säure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder
 N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure-
 oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch sub-
 stituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu
10 -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

15 R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
 iertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
 alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 bedeutet;

20 R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocar-
 bonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenen-
 falls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl,
 (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

25 R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
 alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino
 oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

30 R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls
 substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-
 S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

35 R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl,
 (C₂-C₈)-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-
 (C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert
 sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-
 Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-
 amino bedeutet;

falls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl bedeutet;

5 R¹⁴ Wasserstoff oder (C_1-C_{28})-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, 10 (C_1-C_{18})-Alkylcarbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl-amino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18})-Alkoxy, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes 15 (C_3-C_8)-Cycloalkyl, $HOS(O)_2-(C_1-C_3)$ -alkyl, $R^9NHS(O)_2-(C_1-C_3)$ -alkyl, $(R^8O)_2P(O)-(C_1-C_3)$ -alkyl, Tetrazolyl- (C_1-C_3) -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R⁵ substituiert sein kann;

20 R¹⁵ für R¹⁶- (C_1-C_6) -alkyl oder für R¹⁶ steht;

20 R¹⁶ für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann 25 und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

25 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

30 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 6 stehen können; wobei aber, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C steht, D für N(R³) steht und c, d und f für 0 stehen, dann nicht R³ für COOR^a oder CONHR^b stehen kann,

- 91 -

1 wobei R^a für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-
Rest substituiert ist, und R^b für Methyl steht, das durch
einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substi-
tuiert ist;

5 und wobei, wenn gleichzeitig W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C
steht, D für C(R²)(R³) steht, R² für Wasserstoff oder
Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht R³
für Wasserstoff, COOR⁴, CONHR⁴ oder CON(CH₃)R⁴ oder, wenn
auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für
CONHR^c stehen kann, wobei R⁴ für Wasserstoff, unsubsti-
10 tuiertes (C₁-C₂₈)-Alkyl oder (C₁-C₂₈)-Alkyl, das aus-
schließlich durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴'
einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und R^c für
Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Amino-
carbonylaminosulfonylgruppe substituiert ist;

15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1, worin

20 W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht
oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen
Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetra-
methylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylmethylen steht;

25 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen,
Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen
steht;

E R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-
Alkyl oder Benzyl bedeuten;

R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;

30 X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-
carbonyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl
oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl steht;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-alkyl steht;

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes

1 (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, Pyridyl,
R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵ und CONHR¹⁵
steht; und
5 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0
bis 3 stehen.

3. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1 und/oder 2, worin R³ für gegebenenfalls
10 substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder
für CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest einer
α-Aminosäure, deren ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid oder
deren (C₁-C₈)-Alkylester oder deren (C₆-C₁₄)-Aryl-
(C₁-C₄)-alkylester steht und bevorzugt R³ für CONHR¹⁴
steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest der α-Aminosäuren Valin,
15 Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder
deren (C₁-C₈)-Alkylester oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-
alkylester steht.

4. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
20 einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin gleich-
zeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;
Y für eine Carbonylgruppe steht;
Z für N(R⁰) steht;
25 A für einen 1,4-Phenylenrest steht;
B für einen Methylenrest steht;
D für C(R²)(R³) steht;
E für R¹⁰CO steht;
R und R⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
30 (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder
Ethyl, stehen;
R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;
R² für Wasserstoff steht;
R³ für den Rest CONHR¹⁴ steht;

-93-

1 R^{10} für Hydroxy oder (C_1 - C_8)-Alkoxy, bevorzugt (C_1 - C_4)-Alkoxy, steht;

13 R^{13} für (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

5 R^{14} für Methyl steht, das durch Phenyl und Hydroxycarbonyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch Phenyl und (C_1 - C_8)-Alkoxy carbonyl, bevorzugt (C_1 - C_4)-Alkoxy carbonyl, substituiert ist;

10 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen; h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

5. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin

15 W für R^1 -A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R^1 -A-C(R^{13}) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexylen, Phenyl, Phenylmethyl steht; B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenyl steht;

20 E R^{10} CO bedeutet;

R und R^0 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeuten;

25 R^1 für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht; X für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_8)-Alkylcarbonyloxy-(C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl oder (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_6)-alkoxycarbonyl steht;

R^2 für Wasserstoff oder (C_1 - C_8)-Alkyl steht;

R^3 für CONHR¹⁵ steht;

30 R^{15} für R^{16} -(C_1 - C_6)-Alkyl oder R^{16} steht, wobei R^{16} für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch

35

1 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene
Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo
substituiert sein kann, und insbesondere R¹⁵ für einen
Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;
und e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen
5 von 0 bis 3 stehen und b, c, und d für 1 stehen.

6. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 5, worin
gleichzeitig
10 W für R¹-A-C(R¹³) steht;
Y für eine Carbonylgruppe steht;
Z für N(R⁰) steht;
A für einen 1,4-Phenlenrest steht;
B für einen Methylenrest steht;
15 D für C(R²)(R³) steht;
E für R¹⁰CO steht;
R und R⁰ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
(C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder
Ethyl, stehen;
20 R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;
R² für Wasserstoff steht;
R³ für den Rest CONHR¹⁵ steht;
R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-
Alkoxy, steht;
25 R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl,
insbesondere Methyl, steht;
R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethyl-
rest steht;
b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
30 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

7. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1 oder 2, worin gleichzeitig
W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

1 Z für $N(R^0)$ steht;

A für einen 1,4-Phenylenrest steht;

B für einen Methylenrest steht;

5 D für $C(R^2)(R^3)$ steht;

E für $R^{10}CO$ steht;

R und R^0 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, stehen;

10 R¹ für $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ oder H_2N-CH_2 steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylenedioxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C_1-C_4)-Alkylrest, einen (C_2-C_4)-Alkenylrest, einen (C_2-C_4)-Alkinylrest oder einen (C_5-C_6)-Cycloalkylrest

15 20 steht, und insbesondere R³ für einen Phenylrest steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C_1-C_8)-Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4)-Alkoxy, steht, und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;

25 R¹³ für (C_1-C_6)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

30 8. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 7, worin gleichzeitig

W für $R^1-A-C(CH_3)$ steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

35

-96-

1 Z für NH steht;

1 A für einen 1,4-Phenylrest steht;

1 R¹ für einen Amino-imino-methyl-Rest steht;

5 B für einen Methylenrest steht;

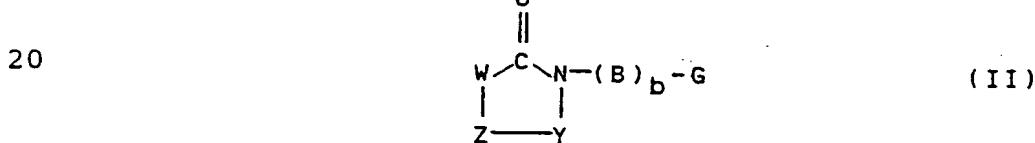
5 D für CH(Phenyl) steht;

5 E für Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Isopropoxycarbonyl steht;

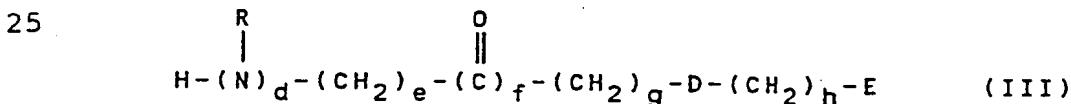
10 R für Wasserstoff steht;

10 b, c, d und h für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen, und bevorzugt an dem Chiralitätszentrum in der 4-Position des Imidazolidin-Rings und dem für D stehenden chiralen Kohlenstoffatom jeweils eine einheitliche Konfiguration vorliegt.

15 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



ausführt, wobei

30 W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie in den Ansprüchen 1 bis 8 angegeben definiert sind und G für

-97-

1 Hydroxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxy carbonyl, aktivierte
1 Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder
gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

5 10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I
5 gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder
ihrer physiologisch verträglichen Salze als Hemmstoffe
der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Kar-
zinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochen-
oberfläche.

10 11. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet,
daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen
Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8
und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche
15 Salze davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch
annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls
noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe
enthält.

20 12. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Prä-
parates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der
allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der An-
sprüche 1 bis 8 und/oder ein oder mehrere physiologisch
verträgliche Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man
25 diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und
Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren
anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete
Darreichungsform bringt.

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D233/76 A61K31/415 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 18057 (CASSELLA AG) 16 September 1993 cited in the application see page 18, line 5 - line 10; claim 1 ---	1-12
X	EP,A,0 530 505 (CASSELLA AG) 10 March 1993 cited in the application example 4 see claim 1 ---	1-12
X	EP,A,0 512 831 (MERCK & CO. INC.) 11 November 1992 cited in the application see claim 1 --- -/-	1-12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1995

Date of mailing of the international search report

- 6. 3. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten tional Application No

PCT/EP 94/03491

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 566 919 (CASSELLA AG) 27 October 1993 cited in the application see page 10, line 32; claim 1 ---	1-12
Y	EP,A,0 449 079 (CASSELLA AG) 2 October 1991 cited in the application see page 8, line 9; claim 1 ---	1-12
A	GB,A,2 032 419 (WELLCOME FOUNDATION) 8 May 1980 see claim 1 ---	1-12
A	EP,A,0 006 352 (BEECHAM) 9 January 1980 see claim 1 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 94/03491

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9318057	16-09-93	DE-A-	4207254	09-09-93
		CA-A-	2130174	16-09-93
		EP-A-	0629211	21-12-94
EP-A-0530505	10-03-93	DE-A-	4126277	11-02-93
		AU-B-	651716	28-07-94
		AU-A-	2089292	11-03-93
		JP-A-	5213895	24-08-93
		US-A-	5389614	14-02-95
EP-A-0512831	11-11-92	AU-B-	647618	24-03-94
		AU-A-	1611192	12-11-92
		BG-A-	98194	30-09-94
		CN-A-	1067883	13-01-93
		JP-A-	6009525	18-01-94
		NO-A-	933999	05-11-93
		WO-A-	9219595	12-11-92
		US-A-	5281585	25-01-94
EP-A-0566919	27-10-93	DE-A-	4213634	28-10-93
		AU-B-	3820393	28-10-93
		CZ-A-	9300586	16-02-94
		JP-A-	6116245	26-04-94
EP-A-0449079	02-10-91	DE-A-	4009506	26-09-91
		AU-B-	634039	11-02-93
		AU-A-	7365391	03-10-91
		JP-A-	4217962	07-08-92
GB-A-2032419	08-05-80	NONE		
EP-A-0006352	09-01-80	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03491

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 6 C07D233/76 A61K31/415 C07D401/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,93 18057 (CASSELLA AG) 16. September 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 18, Zeile 5 - Zeile 10; Anspruch 1 ---	1-12
X	EP,A,0 530 505 (CASSELLA AG) 10. März 1993 in der Anmeldung erwähnt Beispiel 4 siehe Anspruch 1 ---	1-12
X	EP,A,0 512 831 (MERCK & CO. INC.) 11. November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- *' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundenischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfundenischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

20. Februar 1995

- 6. 03. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 566 919 (CASSELLA AG) 27. Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 10, Zeile 32; Anspruch 1 ---	1-12
Y	EP,A,0 449 079 (CASSELLA AG) 2. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8, Zeile 9; Anspruch 1 ---	1-12
P	GB,A,2 032 419 (WELLCOME FOUNDATION) 8. Mai 1980 siehe Anspruch 1 ---	1-12
A	EP,A,0 006 352 (BEECHAM) 9. Januar 1980 siehe Anspruch 1 -----	1-12